

世界知的所有権機関
国際事務局

PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類6 C07B 61/00, G06F 17/50	A1	(11) 国際公開番号 WO97/18180 (43) 国際公開日 1997年5月22日(22.05.97)
(21) 国際出願番号 PCT/JP96/03325 (22) 国際出願日 1996年11月13日(13.11.96) (30) 優先権データ 特願平7/294189 1995年11月13日(13.11.95) JP (71) 出願人：および (72) 発明者 板井昭子(ITAI, Akiko)[JP/JP] 〒113 東京都文京区本郷5-16-6 Tokyo, (JP) (72) 発明者：および (75) 発明者／出願人（米国についてのみ） 富岡伸夫(TOMIOKA, Nobuo)[JP/JP] 〒113 東京都文京区本郷5-21-12 マンションユキ302号 Tokyo, (JP) (74) 代理人 弁理士 今村正純、外(IMAMURA, Masazumi et al.) 〒103 東京都中央区八重洲一丁目8番12号 藤和八重洲一丁目ビル7階 Tokyo, (JP)	(81) 指定国 AU, CA, CN, IL, JP, KR, NO, NZ, PL, SG, UA, US, VN, ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). 添付公開書類 国際調査報告書	
<p>(54) Title: DESIGN METHOD OF PHYSIOLOGICALLY ACTIVE COMPOUND</p> <p>(54) 発明の名称 生理活性化合物の設計方法</p> <p>(57) Abstract</p> <p>A method for selecting a candidate lead compound bondable to a biopolymer as a receptor from a data base containing information on atomic types of compounds and the mode of their covalent bond, comprising the step of selecting a candidate lead compound from the compounds stored in the data base on the basis of quantitative, two-dimensional and/or three-dimensional information of at least one query molecule bondable to the biopolymer. The query molecules can be obtained by an automatic structural construction method, for example. The candidate lead compound bondable to the biopolymer can be quickly retrieved by using an ordinary personal computer or work station without requiring enormous calculations.</p>		

(57) 要約

化合物の原子タイプ及び共有結合様式を情報として含むデータベースから受容体である生体高分子に結合可能なリード候補化合物をコンピューターを用いて選択する方法であって、以下の工程：生体高分子に結合可能な1または2以上の質問分子の数量的、二次元的、及び／又は三次元的情報に基づいてデータベースに収納された化合物からリード候補化合物を選択する工程、を含む方法。質問分子は、例えば、構造自動構築法により構築することができる。膨大な計算を必要とせずに、通常のパーソナル・コンピューターやワークステーション等を用いて、生体高分子に結合可能なリード候補化合物を高速検索できるという特徴を有する。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願をパンフレット第一頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AL	アルバニア	EE	エストニア	LR	リベリア	RU	ロシア連邦
AM	アルメニア	ES	スペイン	LS	レソト	SD	スーダン
AT	オーストリア	FI	フィンランド	LT	リトアニア	SE	スウェーデン
AU	オーストラリア	FR	フランス	LU	ルクセンブルグ	SG	シンガポール
AZ	アゼルバイジャン	GA	ガボン	LV	ラトヴィア	SI	スロヴェニア
BB	バルバドス	GB	イギリス	MC	モナコ	SK	スロヴァキア共和国
BE	ベルギー	GE	グルジア	MD	モルドバ	SN	セネガル
BF	ブルキナ・ファソ	GH	ガーナ	MG	マダガスカル	SZ	スワジランド
BG	ブルガリア	GN	ギニア	MK	マケドニア旧ユーゴスラ	TD	チャド
BJ	ベナン	GR	ギリシャ	VI	ア共和国	TG	トーゴ
BR	ブラジル	HU	ハンガリー	ML	マリ	TJ	タジキスタン
BY	ベラルーシ	IE	アイルランド	MN	モンゴル	TM	トルクメニスタン
CA	カナダ	IS	アイスランド	MR	モリタニア	TR	トルコ
CF	中央アフリカ共和国	IT	イタリア	MW	モザンビーク	TT	トリニダード・トバゴ
CG	コンゴ	JP	日本	MX	メキシコ	UA	ウクライナ
CH	スイス	KE	ケニア	NE	ニジェール	UG	ウガンダ
CI	コート・ジボアール	KG	キルギスタン	NL	オランダ	US	米国
CM	カメルーン	KP	朝鮮民主主義人民共和国	NO	ノルウェー	UZ	ウズベキスタン共和国
CN	中国	KR	大韓民国	NZ	ニュージーランド	VN	ヴェトナム
CZ	チェッコ共和国	KZ	カザフスタン	PL	ポーランド	YU	ユーゴスラビア
DE	ドイツ	LI	リヒテンシュタイン	PT	ポルトガル		
DK	デンマーク	LK	スリランカ	RO	ルーマニア		

WO 97/18180

PCT/JP96/03325

明 細 書

生理活性化合物の設計方法

技術分野

本発明は、コンピューターを用いて、化合物情報を収載したデータベースから医薬や農薬などの生理活性化合物の分子設計に有用なリード化合物を選択する方法に関するものである。

従来技術

有用性の高い医薬や農薬を創製するためには、所望の生理活性を有することがすでに確認されており、種々の化学修飾の原点となるべきリード化合物の存在が必須である。一方、生理活性をもつ化合物は、生体内の特定の高分子（本明細書において「生体高分子」と呼ぶが、「受容体」と呼ばれる場合もある）と特異的な相互作用をすることが知られている。しかしながら、リード化合物を創製する論理的な方法は従来知られておらず、一般的には、生体内で作用する既知の生体内物質、若しくは偶然やランダムスクリーンによって所望の生理活性が見いだされた化合物それ自体をリード化合物として用いたり、それらの化学構造に多少の修飾を加えてリード化合物としているのが現状である。もっとも、最近になって、コンピューターを用いたリード化合物創製方法が種々開発されており、目的の生理活性の発現に必要な構造要素や水素結合などの相互作用様式などの必要条件が推定できる場合には、それらの条件を満たす構造をコンピューターに設計させることによって論理的にリード化合物を創製することが可能になりつつある。

現在、既に多くの生体高分子の立体構造が解明されており、酵素阻害剤などの低分子化合物（本明細書において「リガンド」とは、生体高分子に結合可能な一般的に分子量1,000以下の低分子化合物を意味する）と生体高分子との複合体の立体構造も数多く報告されている。このような研究の結果、リガンドとなるためには、分子形状及び局所の物理化学的性質が薬物結合部位と相補的であることが必須である一方、生体内リガンドや偶然活性が見いだされた既知リガンドとは骨格

WO 97/18180

PCT/JP96/03325

や置換基の種類などが似ている必要がないことが明らかにされた。特定の生体高分子のリガンドとなりうる化学構造は多数存在しているはずであり、生体高分子や既知リガンドの情報を基にしてコンピューターでそうした構造を設計又は検索することにより、効率よく新規リード化合物を創製できるようになった。一般的には、ある化合物が所望の生理活性を有するか否かは、その化合物が生体高分子の結合部位にうまくフィットして安定に結合できるかどうかを判断基準とすればよく、生体高分子の立体構造情報が利用できない場合には、その生体高分子に結合することが知られている薬物の構造情報を基にして、薬物と化合物との間で官能基やその三次元的な位置関係などが一致しているか否かを判断基準すればよい。

コンピューターを用いて上記の条件を満たす化合物を見いだす方法としては、計算的にリガンド化合物を自動構築する方法（構造自動構築法）、及び三次元構造のデータベースから所望の化合物を検索する方法が考えられる。構造自動構築法では、どのような情報が利用できるかに応じて利用できるアルゴリズムが異なるが、本発明者らは、標的生体高分子の立体構造が利用できる場合について、乱数と力場とを用いて一原子ずつ発生させながら、指定したリガンド結合部位に安定に結合することができ、かつ水素結合等も多数形成できるリガンド構造を構築する方法（プログラム LEGEND）の開発に成功した（Nishibata, Y. and Itai, A., *Tetrahedron*, 47, pp. 8985-8990, 1991; Nishibata, Y. and Itai, A., *J. Med. Chem.*, 36, pp. 2921-2928, 1993）。

また、医薬品化合物によく見られる部分構造をフラグメント構造としてプログラム中に貯蔵しておき、それらを順次いくつかに分けたリガンド結合部位中にはめ込み、最後に各部位で可能なフラグメント間を許容される結合原子団で繋ぐことによって可能なリガンド構造を示唆する方法も知られている（Boehm, J. H. et al., *J. Comput. Aided Molecular Design*, 6, pp. 593-606, 1992）。これらの構造自動構築法の利点は、生理活性を有するために必要な条件を満たす望ましい構造を化合物の既知・未知にかかわらず広く提示できることにある。しかしながら、コンピューターから出力されたそのままの構造を有する化学物質が入手できる可能性は極めて低く、ほとんどの場合、その化合物を新規合成する必要が生じるといふ問題がある。そのような問題に加えて、提示された化合物の構造は受容体（生

WO 97/18180

PCT/JP96/03325

体高分子)の薬物結合部位へのフィットという見地からは優れてはいても、合成的見地からは全く好適ではないという可能性がある。

一方、データベース法の利点は、入手可能な社内または市販の化合物データベースを対象として検索を行うことにより、条件を満たす化合物がヒットした場合には、合成的労力を払わずに所望の化合物を直ちに入手して、その生物活性を評価できることにある。従って、データベース法は、合成にかかる労力や時間を節約でき、一度に多数の化合物をアッセイすることができる点で有利である。ある程度活性が強く合成的に容易な化合物を選択し、活性や物性が改良されるように構造を修正したのち、合成的展開を図ることができる。

一般的に利用可能な化合物データベースの多くは、各化合物について各原子の原子タイプ、原子座標、及び共有結合様式(共有結合した原子の対と結合の種類)を情報として備えており、それらの情報に基づいて特定の分子骨格あるいは部分構造や原子のつながり方をもつ化合物を拾い出す目的に用いられている。しかしながら、ある生体高分子のリガンドとなる新規リード化合物を見つけるためには、生体高分子の三次元構造又は既知リガンドの立体構造に基づいて三次元構造のデータベースを検索する必要がある。三次元構造検索においては、化合物の配座の自由度、とくに環構造の配座の自由度の取り扱いが極めて困難な問題であり、すべての可能な配座を考慮しながら活性に必要な条件を満たすかどうかを各化合物について判定するために膨大な計算時間が必要になる。さらに、絶対配置や相対配置の問題も含めるとさらに膨大な計算が必要となり、数十万～数百万の化合物を含むデータベースについては現実的な方法ではないという問題がある。

従って、本発明の目的は、上記の従来技術の問題点を解決したリード化合物の探索方法を提供することにある。

発明の開示

本発明者らは構造自動構築法とデータベース法の両方の利点を生かした新しいリード化合物創製法の開発を試み、両者の欠点を解消して、データベースから効率的にリード化合物を選択する方法の開発に成功し本発明を完成した。

本発明の方法は、化合物の各原子の原子タイプ及び共有結合様式を情報として

WO 97/18180

PCT/JP96/03325

含むデータベースから受容体である生体高分子に結合可能なリード候補化合物をコンピュータを用いて選択する方法であって、以下の工程：

(a) 生体高分子に結合可能な1または2以上の質問分子についての原子タイプ及び共有結合様式の情報を基にしてデータベースに収納された化合物とのマッチングを行いリード候補化合物を選択する工程；

を含む方法を提供するものである。上記発明の好ましい態様として、質問分子の構造を構造自動構築法により構築する工程（工程(b)）を含む上記方法が提供される。

また、上記発明の別の好ましい態様として、上記工程(a)が以下の2工程：

(c) 少なくとも原子数、結合数、環構造数、原子タイプ別の原子数、及び分子量を含むパラメータの群から選ばれる1又は2以上のパラメータに基づいて試行化合物の選択を行う一次スクリーン工程；及び

(d) 一次スクリーンで選択された候補化合物について共有結合様式のマッチングを行う二次スクリーン工程；

を含む工程からなることを特徴とする上記方法が提供される。

また、上記発明のさらに別の好ましい態様として、工程(d)が下記工程：

(e) 質問分子中のマーカー部位（本明細書において、「マーカー部位」とは、質問分子が生体高分子のリガンド結合部位と有効に相互作用するために必須又は重要とされる原子又は原子団の位置及び／又は性質を意味するものとして用いる。）に関する情報を用いて二次スクリーンを行う工程；

を含むことを特徴とする上記方法が提供される。

さらに、上記発明の別の好ましい態様として、上記の工程(a)に続き、下記の工程(f)：

(f) 工程(a)で選択されたリード候補化合物について、質問分子の三次元情報及び生体高分子への結合様式に基づいてリード候補化合物の生体高分子への結合様式を推定し、リード候補化合物と生体高分子との相互作用に関する1又は2以上のパラメータを算出することによって1または2以上の好適リード候補化合物を選択する三次スクリーン工程；及び／又は

下記の工程(g)：

(g) 生体高分子に結合可能な1又は2以上の既知リガンドの立体構造の情報に基づ

WO 97/18180

PCT/JP96/03325

いて、生体高分子中のリガンド結合部位の物理化学的環境を表す仮想受容体モデルを推定した後、工程(a)で選択されたリード候補化合物の該仮想受容体モデルへの適合度を判定することによって1または2以上の好適リード候補化合物を選択する三次スクリーン工程；
が付加された方法が提供される。

本発明の別の態様によれば、化合物の三次元構造情報を収載した化合物データベースから、生体高分子に結合可能なリード候補化合物をコンピュータを用いて選択する方法であって、受容体である生体高分子に結合することが推定され、若しくは仮想受容体モデルに適合することが推定されており、又は受容体である生体高分子に結合することが既に知られている1または2以上の分子を質問分子として用い、生体高分子に結合することが阻害されない範囲で化合物に構造変換を加え、生体高分子と化合物との複合体構造の安定性を判断基準として用いることを特徴とする方法が提供される。

さらに、本発明の別の態様により、化合物の三次元構造情報を収載した化合物データベースから、生体高分子に結合可能なリード候補化合物をコンピュータを用いて選択する方法であって、受容体である生体高分子に結合することが推定され、若しくは仮想受容体モデルに適合することが推定されており、又は受容体である生体高分子に結合することが既に知られている1または2以上の分子を質問分子として用い、生体高分子に結合することが阻害されない範囲で化合物に構造変換を加え、生体高分子と化合物との複合体構造の安定性を判断基準として用い、原子数などの数量的情報による一次スクリーン、原子タイプと共有結合様式とに関する情報に基づく二次スクリーン、及び、質問分子中の原子との対応関係に基づく生体高分子との複合体構造に基づく三次スクリーンを行うことを特徴とする方法が提供される。

図面の簡単な説明

第1図は、工程(a)から(f)を含む本発明の方法の好ましい態様のアルゴリズムを示す図である。

第2図は、本発明の好ましい態様の詳細なアルゴリズムを示す図である。図中、

WO 97/18180

PCT/JP96/03325

Sはステップを示す。

第3図は、本発明の方法により、化合物データベースであるアベイラブル・ケミカルズ・ディレクトリー (Available Chemical Directory) から生体高分子であるジヒドロ葉酸還元酵素に結合するリード候補化合物として選択された化合物の一部について、その化学構造及び質問分子との対応を示した図である。

第4図は、三次スクリーン後に選択された好適リード候補化合物と質問分子について生体高分子のリガンド結合部位 (空孔) への結合様式を比較した結果を示した図である。図中、カゴ状の表示は原子の入り得る領域を示しており、生体高分子側の分子構造は細線で、質問分子 (左側) と好適リード候補化合物 (右側) の構造は太線でそれぞれ示した。また、リガンドと生体高分子との間の水素結合は点線で示した。

発明を実施するための最良の形態

本発明の方法に使用可能なデータベースは、2以上、好ましくは多数の化合物の化学構造が収録されたデータベースであって、コンピューターにより情報を利用でき、かつ、収録された化合物についての原子タイプ及び共有結合様式に関する情報を含むものであれば特に限定されない。本明細書において「原子タイプ」という用語は、元素の種類で混成状態により細分化した分類方法など、原子を分類するいかなる方法を含む概念として用いる。また、本明細書において、「共有結合様式」という用語は、ある原子が共有結合している相手の原子についての入力順番号を用いた情報、及びその共有結合が単結合や二重結合などの化学結合で結合していることを示す情報を含む) が利用可能なものであれば特に限定されない。

一般的には、上記の情報に加えて、ディスプレイに化合物を描出するための二次元座標情報を含む形式のデータベース (このような形式のデータベースは MDL インフォメーションシステムズ社によって「モルファイル (Molfile)」形式として提案されている) を利用することができる。例えば、市販化合物を収載したデータベースとして、Available Chemicals Directory (MDL Informations Systems, Inc.) が利用可能である。また、試薬類の販売会社が提供するデータベース

WO 97/18180

PCT/JP96/03325

(Maybridge, SPECS, Peakdale, Labotest, 及び Bionet などの会社から提供されている)、及びケミカル・アブストラクツ (Chemical Abstracts) に収録された化学構造及び文献情報を収載したデータベース (Chemical Abstracts File) や仮想的な化合物構造を収録したデータベースなどを利用することができる。化合物に関する三次元座標情報などが利用可能なデータベース (Cambridge Structural Database など) を用いる方法は本発明の好ましい態様である。

本発明の方法は、上記のようなデータベースから受容体である生体高分子に結合可能なリード候補化合物を選択するために、(a) 生体高分子に結合可能な 1 または 2 以上の質問分子についての原子タイプ及び共有結合様式の情報を基にしてデータベースに収納された化合物とのマッチングを行いリード候補化合物を選択する工程を含むことを特徴としている。

データベースをスクリーンするための質問分子としては、生体高分子に結合することが知られている既知リガンドの 1 種または 2 種以上を用いることができる。また、生体高分子に結合可能な 1 または 2 以上の質問分子の構造を構造自動構築法により構築してもよい (工程(b))。一般的に、質問分子として既知のリガンドの情報を利用することが困難な場合には、工程(b) を含む方法により本発明の方法を行うことが好ましい。

上記工程(b) は、一般的には、特定の生体高分子及び／又はその生体高分子に結合する既知リガンドについて利用可能な三次元構造の情報を基にして、その生体高分子に対して結合可能な新規リガンド構造を構築することにより行われる。工程(b) で使用する構造自動構築法としては、生体高分子及び／又はその生体高分子に結合する既知リガンドの三次元構造情報を基にして、その生体高分子に結合するリガンドを計算によって構築できるものならばいかなるものを利用してもよい。このような構造自動構築法としては、例えば、原子を一つずつ配置していく方法として、LEGEND (Nishibata, Y. and Itai, A., Tetrahedron, 47, pp. 8985-8990, 1991; Nishibata, Y. and Itai, A., J. Med. Chem., 36, pp. 2921-2928, 1993)、CONCEPTS (Pearlman, D.A. and Murcko, M.A., J. Comp. Chem., 14, pp. 1184-1193, 1993)、MCDNLG (Gehlhaar, D.K. et al., J. Med. Chem., 38, pp. 466-472, 1995) などを挙げることができる。また、フラグメントを繋ぐ方法とし

WO 97/18180

PCT/JP96/03325

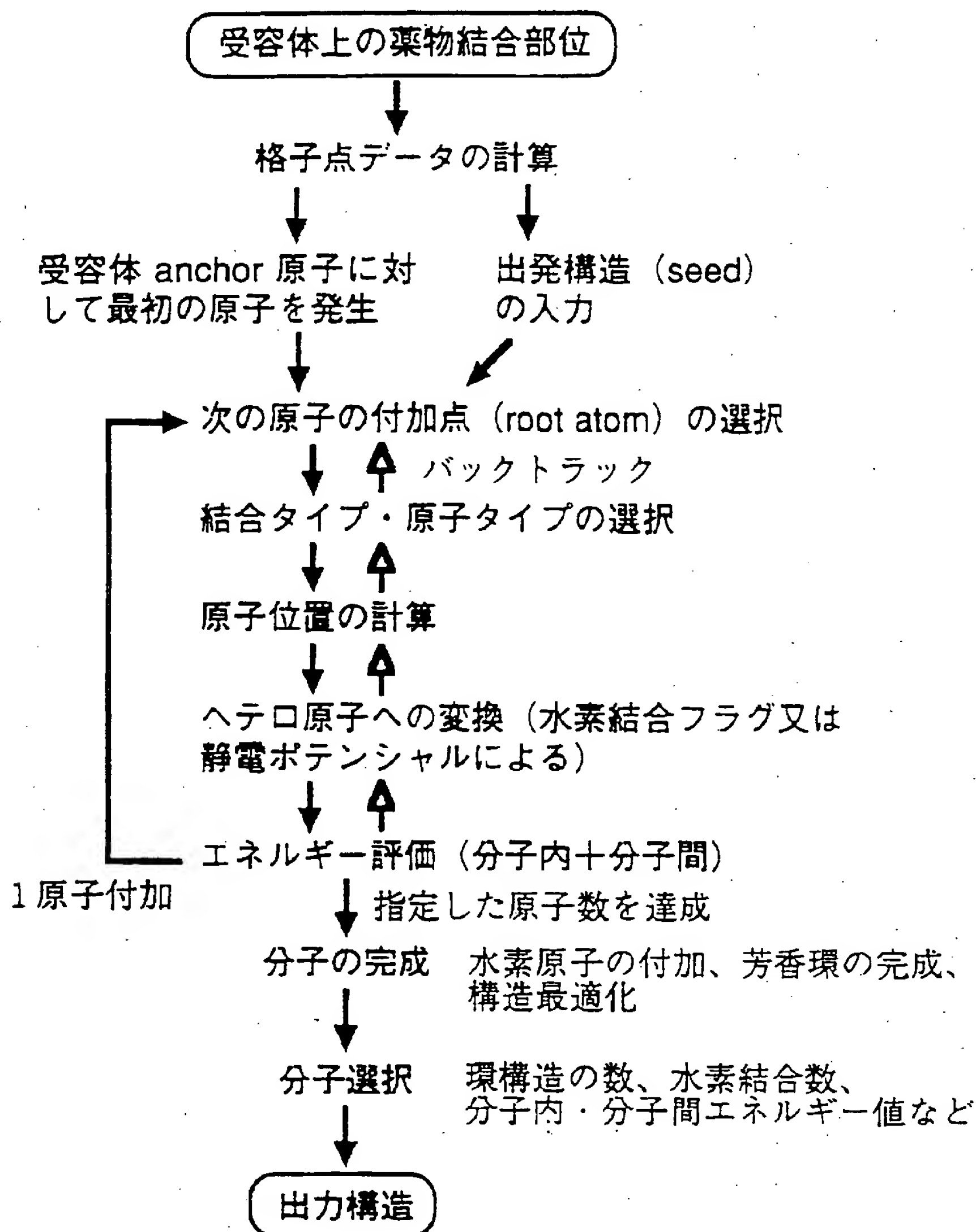
て、LUDI (Boehm, H.-J., J. Comput.-Aided Mol. Design, 6, pp.61-78, 1992), GroupBuild (Rotstein, S.H. and Murcko, M.A., J. Med. Chem., 36, pp.1700-1710, 1993), SPROUT (Gillet, V. et al., J. Comput.-Aided Mol. Design, 7, pp.127-153, 1993), HOOK (Eisen, M.B. et al., PROTEINS: Struct. Func. Genet., 19, pp.199-221, 1994)なども利用可能である。

さらに、生体高分子に結合可能な1又は2以上の既知リガンドの立体構造に基づいて結合に必須な官能基とその配置を抽出し、その官能基の間をつなぐ安定な骨格構造を生成することによりリガンドを構築することもできる。このような方法としては、LINKOR (Inoue, A. et al., 第19回構造活性相関シンポジウム, 演題番号29S23, 1991年; Kanazawa, T. et al., 第20回構造活性相関シンポジウム, 演題番号27S22, 1992年; 及び Takeda, M. et al., 第21回構造活性相関シンポジウム, 演題番号26S25, 1993年; 並びに、特開平6-309385号公報; 及び特開平7-133233号公報)として知られており、当業者に利用可能である。

構造自動構築法の好ましい例として LEGEND のアルゴリズムを以下に示す。LEGEND は乱数と分子力場に基づいて1原子ずつ発生させながら、分子内エネルギー及び分子間エネルギーが共に安定なリガンド構造を構築する方法である。このアルゴリズムでの構造生成の開始方法には、生体高分子中の水素結合性原子 (anchor原子) に対して水素結合を形成する位置に最初の原子を自動的に発生させる方法と、複数の原子からなる部分構造(seed)を生体高分子結合部位中に置いて始める方法のいずれかを利用できる。既知リガンドに共通に存在する部分構造など生体高分子への特異的結合に重要な部分構造や、ドッキングスタディーにより特異的に結合すると予想される分子構造を、構造自動構築の出発構造(seed)として用いることにより他の部分の構造構築を効率的に行うことができる。

WO 97/18180

PCT/JP96/03325



生体高分子に結合可能な 1 又は 2 以上の質問分子を用意した後、各質問分子の構造情報を以後のスクリーンに利用する。質問分子の情報としては、原子タイプに関する情報及び共有結合様式に関する情報の他、原子座標の情報（直交座標系により表した三次元座標の値 X , Y , Z を含む情報）などを利用することが可能である。質問分子の数は限定されないが、例えば、質問分子が 1~100 個程度となるように絞り込むことが望ましい。このような絞り込みを行うための判断基準として

WO 97/18180

PCT/JP96/03325

は、一定の数値的基準の他、分子の骨格やフレキシビリティ又はリガンド結合部位への結合様式などの抽象的又は主観的な基準を採用することができる。例えば、プログラム LEGEND から出力される分子構造を質問分子として用いる場合には、分子内・分子間エネルギー、系全体のエネルギー、水素結合数、特定の位置との水素結合、イオン結合の形成、及び環の数などの基準を採用することが可能である。なお、質問分子の情報は、必要に応じて構造ファイルに収納してもよい。

つぎに、質問分子についての原子タイプ及び共有結合様式の情報を基にして、データベースに収納された化合物（試行化合物）とのマッチングを行ない、生体高分子に結合可能なリード候補化合物の選択を行う。本発明の方法の好ましい態様では、上記工程(a)は、以下の2工程：(c) 少なくとも原子数、結合数、環構造数、元素種類別の原子数、及び分子量を含むパラメータ群から選ばれる1又は2以上のパラメータに基づいて試行化合物の選択を行う一次スクリーン工程；及び／又は(d) 一次スクリーンで選択された候補化合物について共有結合様式のマッチングを行う二次スクリーン工程；を含む方法によって行われる。以下、本発明の方法の好ましい態様として、工程(c) 及び(d) を含む方法について具体的に説明するが、本発明の方法はこれらの方法に限定されることはない。

まず、全ての質問分子についての構造情報を構造ファイルから読み込み、各質問分子についてそれぞれ工程(c) の一次スクリーンの条件となるパラメータを算出する。パラメータとしては、例えば、全原子数、全結合数、環構造数、元素種類別の原子数、又は分子量などの1種又は2種以上を用いることができるが、これらから選ばれる2種以上のパラメータを適宜組み合わせ用いることが好ましい。ついで、データベースから収載化合物についてのデータを1分子ずつ読み込み、その化合物（試行化合物）について質問分子側に設定したパラメータのうち算出可能なパラメータ、好ましくは全パラメータを算出する。

その後、質問分子の各パラメータと試行化合物の各パラメータとをそれぞれ一項目ずつ比較して試行分子の選択を行ない、質問分子と試行分子とのパラメータの差が一項目でも許容範囲外になる試行分子については二次スクリーンの対象から除外する。この目的のために、一般的には、各パラメータについてそれぞれ上限及び／又は下限を指定しておく必要がある。例えば、全原子数のパラメータの

WO 97/18180

PCT/JP96/03325

差を〔質問分子の原子数〕－〔試行分子の原子数〕とし、パラメータ差の許容範囲の下限を－3、上限を＋2とした場合、質問分子に比べて2原子少ない分子から3原子多い分子までが選択されることになる。もっとも、パラメータの項目によっては必ずしも制限が必要でない場合もあるので、このようなパラメータは選択基準として適宜利用しないようにすることもできる。また、元素種類別の原子数などのパラメータについては、例えば窒素と酸素の原子数の和を算出させる演算を施して得られる二次的なパラメータを用いて選択を行ってもよい。

続いて、一次スクリーンで選択された試行化合物について、質問分子との共有結合様式のマッチングを行う二次スクリーンを行うことができる（工程(d)）。共有結合様式のマッチングは、例えば、試行化合物について、分子中のどの原子とどの原子とが結合しているか、並びにその結合がどのような種類の結合（例えば単結合・二重結合・三重結合・芳香族結合などの結合の種類）であるかなどの観点から評価を行い、その評価結果と質問分子の構造情報とを重ね合わせることによって、試行化合物と質問分子との化学構造（化学式）の類似性を判断する操作である。この操作は、例えば、以下に説明する方法に従い、各原子を節点、各共有結合を辺とする二次元グラフにより部分構造の類似性を判定することにより行うのが好適である。

すなわち、試行化合物の二次元グラフから1又は2以上の節点及び辺を取り除いたグラフ（部分グラフ）が質問分子の二次元グラフを一致する場合には、質問分子は試行化合物の部分構造であると判定することができ、一方、質問分子の二次元グラフから1又は2以上の節点及び辺を取り除いた部分グラフが試行化合物の二次元グラフと一致する場合には、試行化合物が質問分子の部分構造であると判定することができる。この二次元グラフの一致の判定には、例えば、ウルマン（Ullman）のアルゴリズム（Ullman, J., Assoc. Comput. Mach., 23, p. 31, 1976）を用いるのが好適である。

なお、上記の二次元グラフの一致の判定においては、節点（原子の種類及び／又は性質）の一致、及び／又は辺（結合の種類：単結合、二重結合、三重結合、芳香族結合など）の一致を考慮することができるが、これらの情報を無視することもできる。これらの種類及び／又は性質の一致を考慮する場合においては、例

WO 97/18180

PCT/JP96/03325

例えば、あらかじめ指定された複数の原子の種類を一致するものとみなしたり、二重結合と芳香族結合を一致するとみなすなど、必要に応じて一致の必要条件を適宜緩和することも可能である。

上記の方法を二次スクリーンに用いた場合には、以下のいずれかの判定が成立した質問分子が二次スクリーンの結果として選択される。すなわち、質問分子の原子数が試行化合物の原子数より少ない場合には、質問分子の化学構造が試行化合物中に部分構造として含まれているか否かを判定すればよく、一方、質問分子の原子数が試行化合物の原子数より多い場合には、試行化合物の化学構造が質問分子中に部分構造として含まれているか否かを判定すればよい。

上記の各工程で用いる質問分子には、質問分子が生体高分子のリガンド結合部位と有効に相互作用するために必須とされる原子又は原子団の位置及び／又は性質（マーカー部位）に関する情報が含まれている。例えば、上記工程(b)においてプログラム LEGEND を用いて質問分子を自動構築した場合、質問分子中には、リガンドである質問分子と生体高分子のリガンド結合部位と有効に相互作用するための官能基などの部分構造が導入されている。このような部分構造は、生体高分子のリガンド結合部位に存在する原子群と質問分子とが三次元的に水素結合やイオン結合を効率よく形成でき、かつ、質問分子がリガンド結合部位に強固に結合できるように精度よく選択されている。従って、質問分子中のマーカー部位に関する情報を評価項目として用いることにより、さらに効率よく二次スクリーンを行うことができる。

このようなマーカー部位としては、質問分子中の特定の部分構造のほか、質問分子に存在する2以上の原子の位置関係、特定の官能基の有無、官能基の水素結合の性質（水素供与性または水素受容性など）、イオン結合の性質、及び／又は官能基の親水性または疎水性の性質などを利用することが可能である。

以上の工程により、化合物の原子タイプ及び共有結合様式を情報として含むデータベースから受容体である生体高分子に結合可能なリード候補化合物を選択することができるが、上記の工程で選択されたリード候補化合物について、質問分子の三次元情報と生体高分子への結合様式に基づいてリード候補化合物の生体高分子への結合様式を推定し、リード候補化合物と生体高分子との相互作用に関する

WO 97/18180

PCT/JP96/03325

パラメータ（例えば、相互作用エネルギーや水素結合数など）を算出することによって、さらに生理活性をもつ確率の高い1または2以上の好適リード候補化合物を選択することができる（三次スクリーン工程：工程（f））。あるいは、生体高分子に結合可能な1又は2以上の既知リガンドの立体構造の情報に基づいて、生体高分子中のリガンド結合部位の物理化学的環境を表す仮想受容体モデルを推定した後、工程(a)で選択されたリード候補化合物の仮想受容体モデルへの適合度を判定することによって1または2以上の好適リード候補化合物を選択してもよい（三次スクリーン工程：工程（g））。

三次スクリーン工程では、リード候補化合物の三次元構造情報を必要とするので、この工程は、化合物に関する三次元座標情報などが利用可能なデータベースを用いて本発明の方法を行う場合に特に好適である。また、二次スクリーンで選択されたリード候補化合物についてデータベース中に三次元座標の情報が含まれていない場合には、例えば、CONCORD (TRIPOS Associates Inc.) ; CONVERTER (BIOSYM, MSI Inc.) ;及び CORINA (Sadowski, J. and Gasteiger, J., Chem. Rev., 93, pp. 2567-2581, 1993)の方法によって三次元座標を算出することが好ましい。例えば、プログラム LEGEND を構造自動構築法として用いた場合、三次スクリーンのためには、生体高分子に関する三次元データ、例えば生体高分子の原子座標データと結合部位の物理的・化学的性質をあらわす格子点データなどを読み込むことができる。格子点データとしては、富岡らによる方法に従って算出したデータを用いることができる (Tomiooka, N. and Itai, A., J. Comput. Aided Mol. Design, 8, p. 347, 1994)。

工程(f)に従って二次スクリーンで選択されたリード候補化合物の生体高分子への結合様式を推定するには、当業者に利用可能な適宜の方法を採用すればよいが、例えば、二次スクリーンで用いた原子と共有結合との情報を含む二次元グラフの対応付けを利用して、対応する原子間の距離の最小二乗法計算を行う方法が好適である。その後、質問分子に重ね合わせられたリード候補化合物の各原子について、近傍の格子点データを参照することにより生体高分子との相互作用エネルギーを求め、指定した基準値より相互作用エネルギーが下回る1又は2以上の化合物を好適リード候補化合物として選択すればよい。相互作用エネルギーの計

WO 97/18180

PCT/JP96/03325

算には、富岡らの方法 (Tomiooka, N. and Itai, A., J. Comput. Aided Mol. Design, 8, p. 347, 1994) を採用することができる。

また、工程(g)に従って仮想受容体モデルを推定するには、例えば、生体高分子に結合することが知られている特定の既知リガンドそれ自体の情報を用いるか、あるいは、生体高分子に結合可能な2種以上の既知リガンドを形状、水素結合性、静電ポテンシャルなどの性質が三次元的によく一致するように重ね合わせた結果を用いて、生体高分子中のリガンド結合部位の形状や性質を推定すればよい。このような仮想受容体モデルの推定方法としてRECEPS (Kato, Y. et al., Tetrahedron Lett., 43, pp. 5229-5236, 1987; 及び Itai, A. et al., "Molecular Superposition for Rational Drug Design" in 3D-QSAR in Drug Design Theory, Methods and Applications," Ed. Kubinyi, H., ESCOM, Netherland, pp. 200-225, 1993) を利用することができる。この方法は、仮想受容体モデルの推定のほか、リガンド分子中の結合に必須な官能基を推定することができるという特徴がある。この工程により推定された仮想受容体モデルに対して二次スクリーンで選択されたリード候補化合物を適合させ、その適合度の良否を判定することにより、1または2以上の好適リード候補化合物を選択することが可能になる。

図1は、上記工程(a)から(f)を含む本発明の方法の好ましい態様のアルゴリズムであり、図2は、さらに詳細なアルゴリズムである(図2中、Sはステップを示す)。これらを上記の説明とともに参照することにより、本発明の理解が一層容易になろうが、本発明の範囲はこれらに限定されないことを理解すべきである。当然ながら、これらの方法の各工程の処理内容には適宜修飾や改変を加えることが可能であり、また、本発明の方法の目的を損なうことなく、各工程間にオプションの工程を付加することや、1若しくは2以上の工程を省略することができることは、当業者に容易に理解されよう。

本発明によるデータベース検索の結果得られるリード候補化合物としては、質問分子の構造と分子骨格、分子形状、生体高分子との相互作用等において類似性を有するものが選ばれる。それらの化合物は、質問分子に原子種の変換、原子や原子団の追加または削除等を施してもなお、標的生体高分子に結合可能な分子構造についての情報を利用者に与えるものである。入手可能化合物のデータベース

WO 97/18180

PCT/JP96/03325

を対象として検索を行えば、選択されたリード候補化合物を合成することなしに活性を確認する実験ができる。また、化合物が入手可能でない場合にも、質問分子よりもはるかに多様な構造の多数の化合物の中から、生理活性、物性（溶解性など）、合成的展開の容易さ等の観点でより好ましい化合物を選んで合成し、活性を確かめることができる。

本発明によりリード候補化合物を得るには、質問分子とデータベース中の各分子について、少なくとも、原子タイプ及び共有結合様式の情報が必要となるが、質問分子側について生体高分子との相互作用に必須または重要と推定されるマーカ部位に関する情報が利用できれば、さらに多様な構造でリガンドとなる確率の高いリード候補化合物を得ることが可能になる。

標的生体高分子に対して結合する確率がより高いリード候補化合物を得るためには、さらに質問分子の三次元情報が重要である。標的生体高分子の立体構造や仮想受容体モデルに基づいて構造自動構築法により生成された質問分子は、活性配座（生体高分子に結合して活性を発現するときのコンフォメーション）や標的生体高分子への結合様式などの情報を含んでいるものといえる。質問分子として、既知リガンドを用いる場合にも、標的生体高分子や仮想受容体モデルに対して適合させることにより、安定な結合様式や活性配座を推定することができる（このための方法としては、プログラム ADAM: PCT国際公開 W093 20525; M. Y. Mizutani et al., J. Mol. Biol., 243, pp. 310-326, 1994や、プログラム RECEPT: Kato, Y. et al., Tetrahedron Lett., 43, pp. 5229-5236, 1987などを用いることができる）。

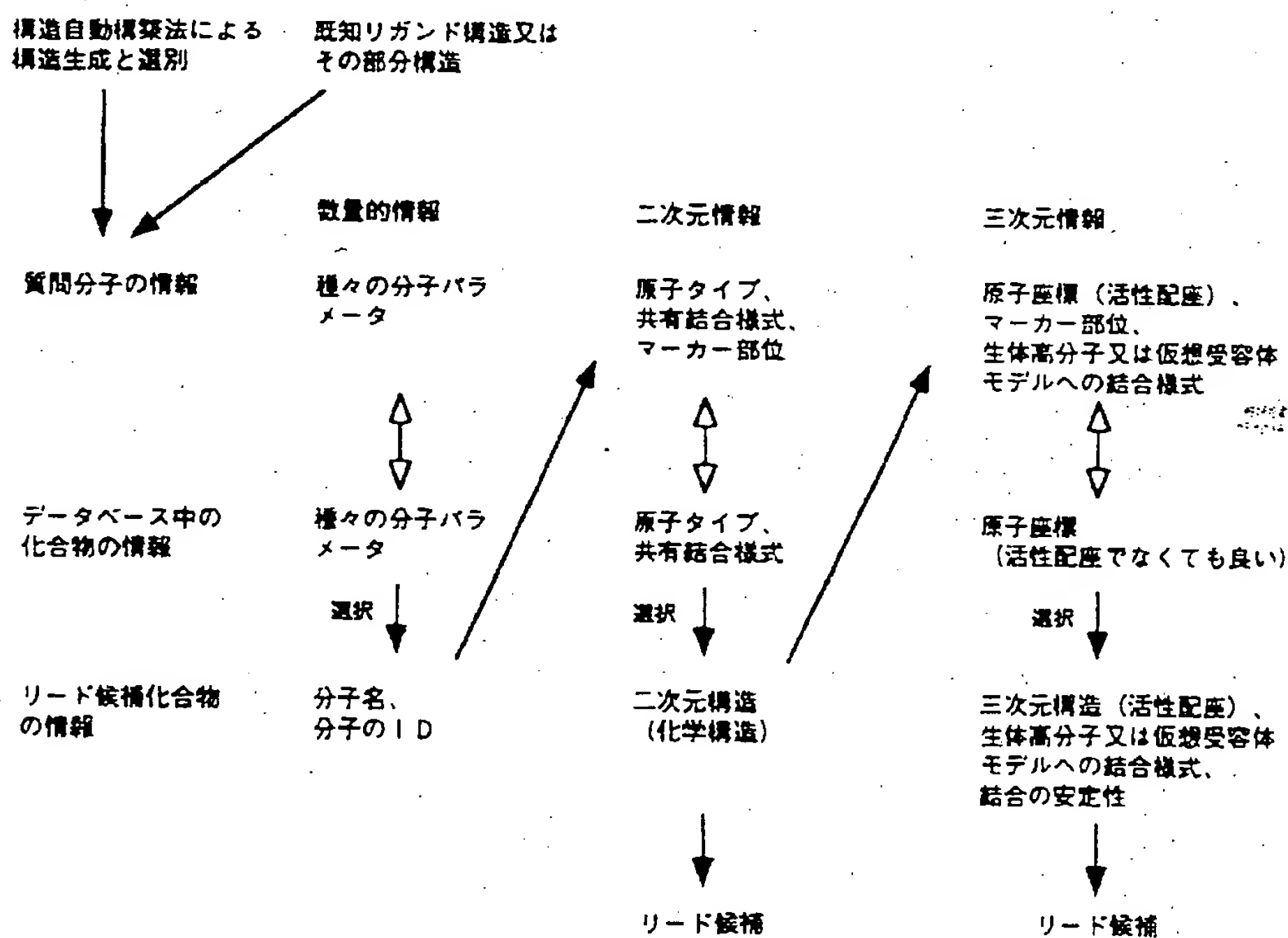
質問分子側のこうした情報に加え、データベース側が三次元座標の情報（活性配座の情報を含んでいる必要はなく、化合物について結合距離や結合角などの妥当な情報を含むものであれば特に限定されない）を含む場合には、リード候補化合物を生体高分子や仮想受容体モデルへの結合様式に基づいてさらに選択できるので、リガンドとなる確率のより高いリード候補化合物を得ることができる。この場合の選択に用いる指標としては、結合様式とその安定性、水素結合数、イオン結合数、及び／又は疎水結合などを用いることができる。

本発明の方法は、標的生体高分子に結合することが推定され、あるいは既に確

WO 97/18180

PCT/JP96/03325

認されている分子の構造情報に基づいて、化合物データベースに収載された膨大な数の化合物から、生体高分子に結合するための必要条件を備え、相互作用、分子骨格、分子形状などの観点から同等なアナログな化合物群を選択することにより、広い範囲でリード候補を高速に探索することを可能にするので、リード創製を効率化することができる。質問分子が二次元構造の情報しか持たない場合には、リード候補化合物についての二次元情報が得られるが、さらに生体高分子や仮想受容体モデルへの結合様式などの三次元情報を持つ場合には、リード候補化合物についても活性配座や結合様式などの三次元情報が容易に得られる。従って、本発明は、化合物ごとの配座の自由度の扱いが難しく膨大な計算量を必要とする三次元データベース検索法に代わって、生体高分子のリガンドとなりうる化合物をデータベースから検索する極めて効率的な方法を提供するものである。本発明の方法の概念を以下に示す。



WO 97/18180

PCT/JP96/03325

実施例

例 1

構造自動構築法として LEGEND を用いて質問分子を構築し、市販化合物の二次元及び三次元構造の情報を収載したデータベースである Available Chemicals Directory (MDL Information Systems, Inc. : 収録化合物数 124,000個) の検索を行った。

分子構造の自動構築は、乳酸菌のジヒドロ葉酸還元酵素の結晶構造 (Bolin et al., J. Biol. Chem., 257, p.13650, 1982) を対象として行った。結晶構造中に存在する補酵素 NADPHを酵素の一部として含め、阻害剤メトトレキセートを取り除いて生じる空孔をリガンド結合領域として質問分子の構築を行った。構造構築のための部分構造(seed)としては、メトトレキセートの部分構造であるグアニジニウム基を用い、空孔の奥にあるアスパラギン酸 26 番の側鎖に対向させて配置した。自動構築するリガンド中の原子数の最大を20とし、環構造を最低2つ含むという条件を課して総計 100個のリガンドを構築した。

構築したリガンドを質問分子としてデータベースの検索を行った。一次スクリーンでは、試行化合物の非水素原子が質問分子中の非水素原子に比べて1原子少ないものから2原子多いものを選択するようにパラメータを設定し、さらに、質問分子中のヘテロ原子(酸素原子及び窒素原子)が保存されることと、質問分子中の炭素原子が試行分子では他のヘテロ原子に置き換えられていてもよいという条件を課した。二次スクリーンとしては、ウルマンのアルゴリズム (Ullmann, J., Assoc. Comput. Mach., 23, p.31, 1976)を用い、二次スクリーンの終了時点でリード候補化合物 29 個を選択した。その一部の構造を図3に示す。

図4は、三次スクリーン後に選択された好適リード候補化合物と質問分子について、生体高分子のリガンド結合部位(空孔)への結合様式を比較した結果を示している。カゴ状の表示は原子の入り得る領域を示しており、生体高分子側の分子構造を細線で、質問分子(左側)と好適リード候補化合物(右側)の構造を太線で示した。この結果から、本発明の方法により選択された好適リード候補化合物が、生体高分子のリガンド結合領域に完全にフィットしており、有効な水素結合により生体高分子に強固に結合していることが判る。リード候補化合物として

WO 97/18180

PCT/JP96/03325

選択された化合物中には、ジヒドロ葉酸還元酵素の阻害活性を有することが知られている化合物が含まれており、本発明の方法が医薬のリード化合物の創製に有用であることが示された。

産業上の利用可能性

本発明の方法は、膨大な計算を必要とせずに、通常のパーソナル・コンピュータやワークステーション等を用いて、生体高分子に結合可能なリード候補化合物を高速検索できるという特徴を有している。

特に、本発明の方法は、データベース中の化合物について三次元の構造情報を必要とせず、配座の自由度や結合様式の自由度を考慮する必要がないので、極めて高速に検索できるという特徴がある。また、リガンドが生体高分子に結合する際の活性配座で、リード候補化合物の三次元構造や生体高分子との複合体構造まで同時に推定できることも特徴である。さらに、本発明の方法により選択されたリード候補化合物はデータベースの情報を基にして容易に入手可能であり、多大な合成の労力を必要とせずに、医薬のリード化合物としての適否を簡便かつ迅速に決定できるという利点がある。

WO 97/18180

PCT/JP96/03325

請 求 の 範 囲

1. 化合物の三次元構造情報を収載した化合物データベースから、生体高分子に結合可能なリード候補化合物をコンピュータを用いて選択する方法であって、受容体である生体高分子に結合することが推定され、若しくは仮想受容体モデルに適合することが推定されており、又は受容体である生体高分子に結合することが既に知られている1または2以上の分子を質問分子として用い、生体高分子に結合することが阻害されない範囲で化合物に構造変換を加え、生体高分子と化合物との複合体構造の安定性を判断基準として用いることを特徴とする方法

2. 化合物の三次元構造情報を収載した化合物データベースから、生体高分子に結合可能なリード候補化合物をコンピュータを用いて選択する方法であって、受容体である生体高分子に結合することが推定され、若しくは仮想受容体モデルに適合することが推定されており、又は受容体である生体高分子に結合することが既に知られている1または2以上の分子を質問分子として用い、生体高分子に結合することが阻害されない範囲で化合物に構造変換を加え、生体高分子と化合物との複合体構造の安定性を判断基準として用い、原子数などの数量的情報による一次スクリーン、原子タイプと共有結合様式とに関する情報に基づく二次スクリーン、及び、質問分子中の原子との対応関係に基づく生体高分子との複合体構造に基づく三次スクリーンを行うことを特徴とする方法

3. 少なくとも化合物の原子タイプ及び共有結合様式を情報として含むデータベースから受容体である生体高分子に結合可能なリード候補化合物をコンピュータを用いて選択する方法であって、以下の工程：

(a) 生体高分子に結合可能な1または2以上の質問分子についての原子タイプ及び共有結合様式の情報を基にしてデータベースに収納された化合物とのマッチングを行いリード候補化合物を選択する工程；
を含む方法。

4. 該データベースが化合物に関する三次元構造情報を含む請求の範囲第3項に記載の方法。

5. 質問分子の構造を構造自動構築法により構築する工程(b)を含む請求の範囲第

WO 97/18180

PCT/JP96/03325

3項または第4項に記載の方法。

6. 上記工程(a)が以下の2工程:

(c) 少なくとも原子数、結合数、環構造数、原子タイプの原子数、及び分子量を含むパラメータ群から選ばれる1又は2以上のパラメータに基づいて試行化合物の選択を行う一次スクリーン工程; 及び/又は

(d) 一次スクリーンで選択された候補化合物について共有結合様式のマッチングを行う二次スクリーン工程;

を含む工程からなることを特徴とする請求の範囲第3項ないし第5項のいずれか1項に記載の方法。

7. 工程(d)が下記工程:

(e) 質問分子中のマーカー部位に関する情報を用いて二次スクリーンを行う工程; を含むことを特徴とする請求の範囲第6項に記載の方法。

8. 上記の工程(a)に続き、下記の工程(f):

(f) 工程(a)で選択されたリード候補化合物について、質問分子の三次元情報及び生体高分子への結合様式に基づいてリード候補化合物の該生体高分子への結合様式を推定し、リード候補化合物と生体高分子との相互作用に関する1又は2以上のパラメータを算出することによって1または2以上の好適リード候補化合物を選択する工程; 及び/又は

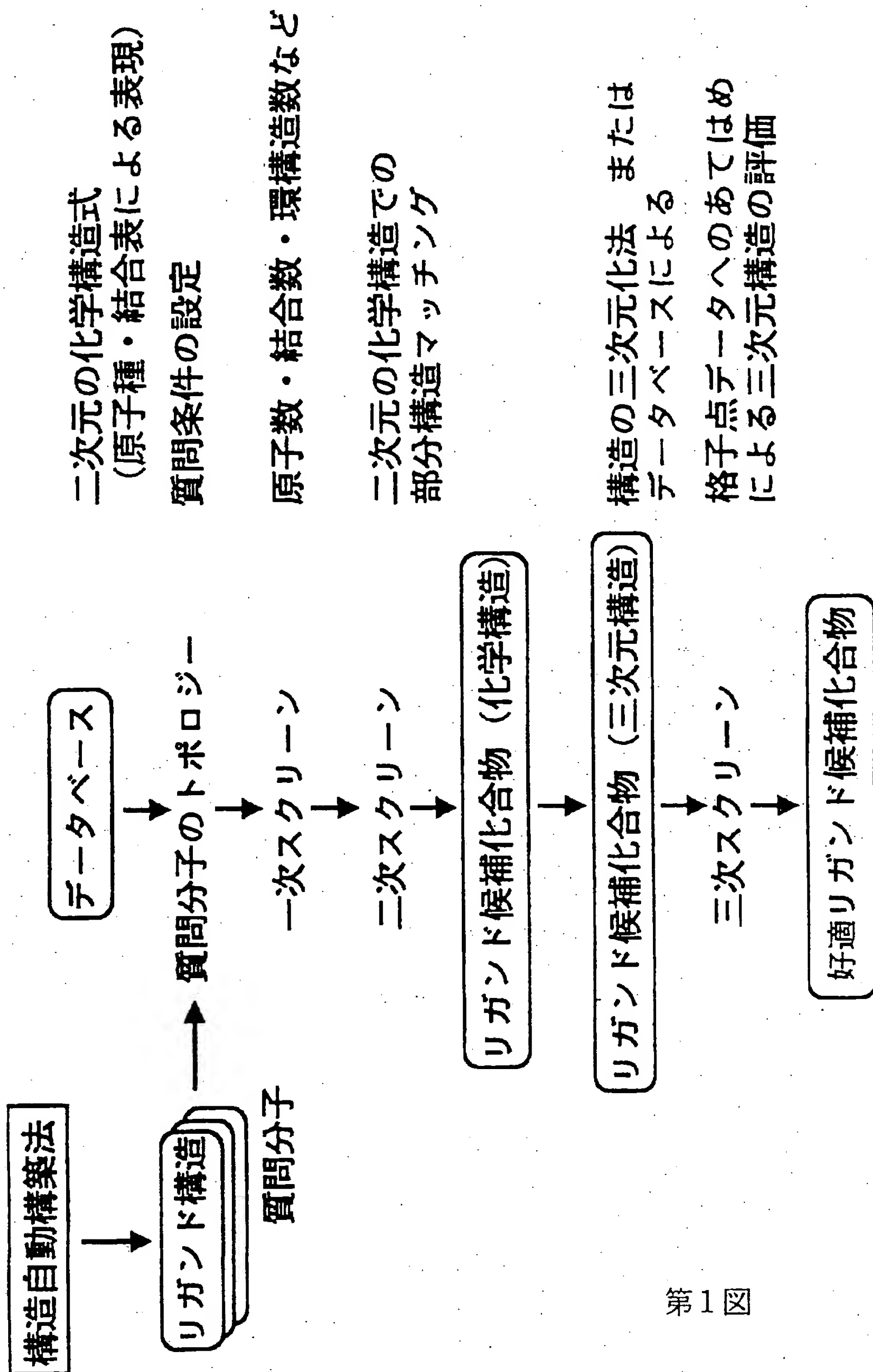
下記の工程(g):

(g) 生体高分子に結合可能な1又は2以上の既知リガンドの立体構造の情報に基づいて、生体高分子中のリガンド結合部位の物理化学的環境を表す仮想受容体モデルを推定した後、工程(a)で選択されたリード候補化合物の該仮想受容体モデルへの適合度を判定することによって1または2以上の好適リード候補化合物を選択する工程;

に従って三次スクリーンを行う請求の範囲第3項ないし第7項のいずれか1項に記載の方法。

WO 97/18180

PCT/JP96/03325

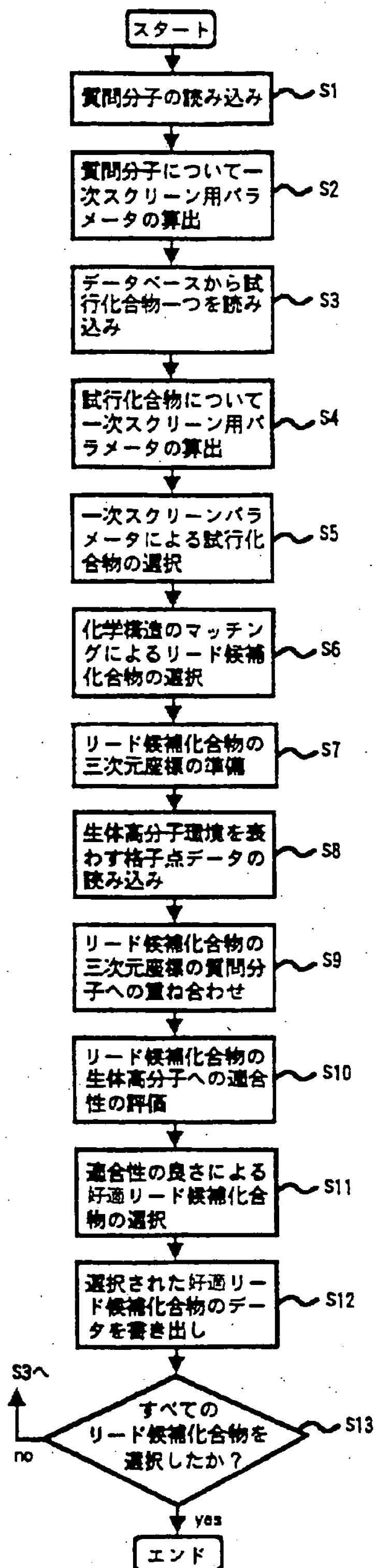


第1図

WO 97/18180

PCT/JP96/03325

第2図



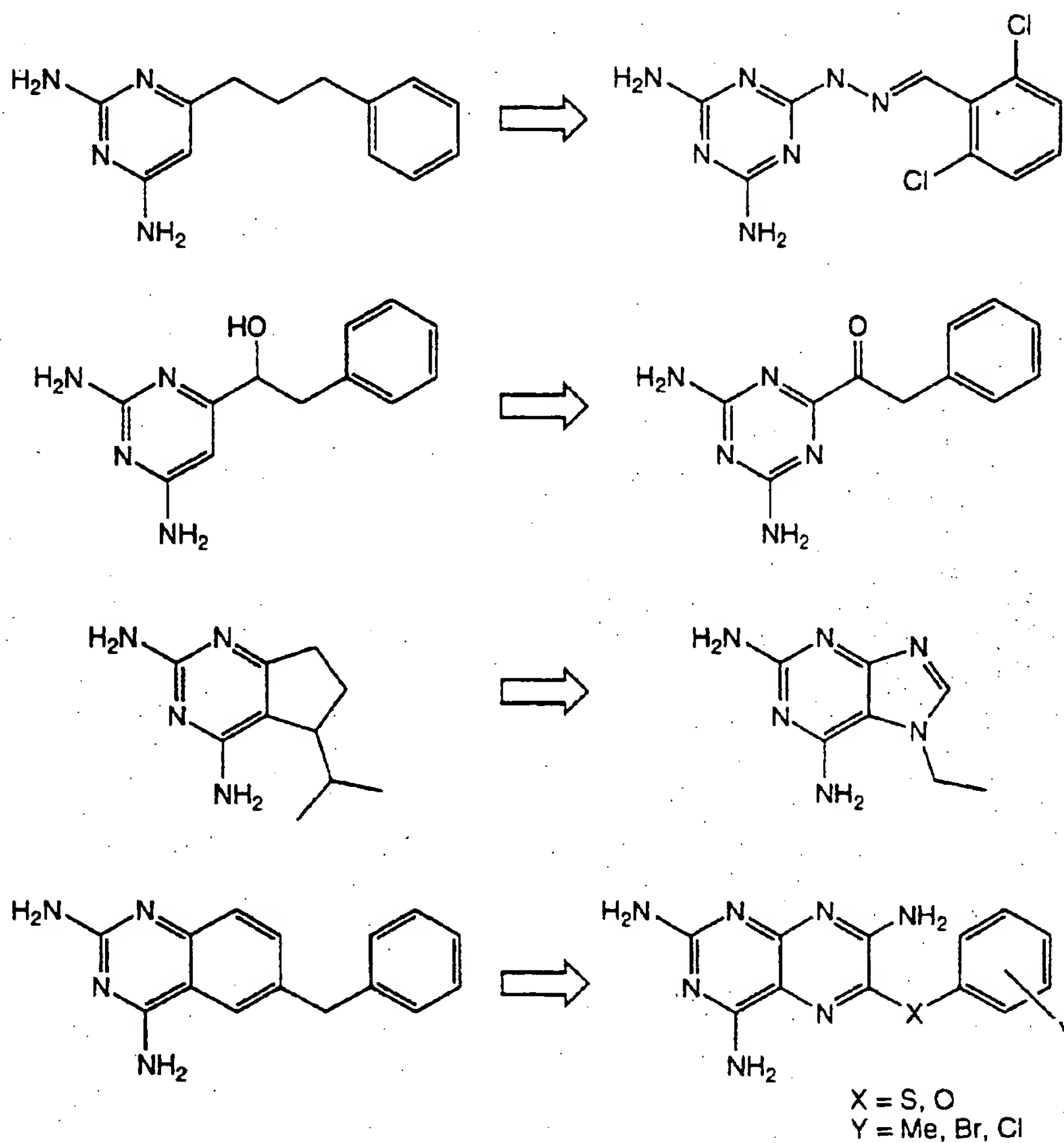
WO 97/18180

PCT/JP96/03325

第3図

質問分子

選択された試行分子



WO 97/18180

PCT/JP96/03325

第4図

質問分子

選択された試行分子



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP96/03325

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl⁶ C07B61/00, G06F17/50

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl⁶ C07B61/00, G06F17/50

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	R.L. DESJARLAIS et al., Structure-based design of nonpeptide inhibitors specific for the human immunodeficiency virus 1 protease, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, Vol. 87, 1990, p. 6644-6648	1 - 8
A	JOSEPH B. MOON et al., 3D Database Searching and de novo Construction Methods in Molecular Design, Tetrahedron Computer Methodology, Vol. 3, No. 6C, 1990, p. 697-711	1 - 8
A	SHOICHI SAITO, AKIKO ITAI, Rational drug design based on the 3D structure of influenza sialidase, experimental medicine, Vol. 12, No. 4 (March issue), 1994, p. 68(444)-70(446)	1 - 8
A	AKIKO ITAI, Structural Analysis of Malarial DHFR and Inhibitor Design, Report in Fiscal Year Heisei 6 (March, 1995) on "Chemistry of natural super molecules" in the intensive field research made by a subsidy of the Ministry of Education, March 1995, p. 212-215	1 - 8

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

February 10, 1997 (10. 02. 97)

Date of mailing of the international search report

February 18, 1997 (18. 02. 97)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP96/03325

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	NOBUO TOMIOKA, AKIKO ITAI, Current status and prospects for a drug design method aided by means of a computer, Infection, Inflammation and Tissue Immunity, Vol. 25, No. 2, June, 1995, p. 56(128)-59(131)	1 - 8

国際調査報告		国際出願番号 PCT/J P 9 6 / 0 3 3 2 5	
A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))			
Int. cl. C 0 7 B 6 1 / 0 0, G 0 6 F 1 7 / 5 0			
B. 調査を行った分野			
調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))			
Int. cl. C 0 7 B 6 1 / 0 0, G 0 6 F 1 7 / 5 0			
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの			
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)			
C. 関連すると認められる文献			
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号	
A	R. L. DESJARLAIS et al. Structure-based design of nonpeptide inhibitors specific for the human immunodeficiency virus 1 protease. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 第87巻, 1990, p6644-6648	1 ~ 8	
A	JOSEPH B. MOON et al. 3D Database Searching and de novo Construction Methods in Molecular Design. Tetrahedron Computer Methodology. 第3巻, 第6C号, 1990, p697-711	1 ~ 8	
A	SHOICHI SAITO, AKIKO ITAI. Rational drug design based on the 3D structure of influenza sialidase. 実験医学, 第12巻, 第4号 (3月号), 1994, p68(444)-70(446)	1 ~ 8	
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。			
* 引用文献のカテゴリー		の日の後に公表された文献	
「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの		「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの	
「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの		「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの	
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)		「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの	
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献		「&」同一パテントファミリー文献	
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願			
国際調査を完了した日 1 0 . 0 2 . 9 7		国際調査報告の発送日 18.02.97	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号 1 0 0 東京都千代田区霞が関三丁目 4 番 3 号		特許庁審査官 (権限のある職員) 西川 和子 電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 4 5	

国際調査報告

国際出願番号 PCT/J P 96/03325

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	AKIKO ITAI, Structural Analysis of Malarial DHFR and Inhibitor Design, 文部省 科学研究費補助金重点領域研究「天然超分子の化学」平成6年度成果報告書(平成7 年3月), 3月, 1995, p212-215	1~8
A	NOBUO TONIOKA, AKIKO ITAI, コンピュータを用いた薬物設計法の現状と展望, 感染・炎 症・免疫, 第25巻, 第2号, 6月, 1995, p56(128)-59(131)	1~8